






CARBOHYDRATES MIXTURE**Publication number:** WO0008948 (A2)**Publication date:** 2000-02-24**Inventor(s):** SAWATZKI GUENTHER [DE]; STAHL BERND [DE]**Applicant(s):** NUTRICIA NV [NL]; SAWATZKI GUENTHER [DE]; STAHL BERND [DE]**Classification:**

- international: A23L1/30; A23L1/09; A23L1/308; A61K31/702;
A61K31/715; A61K31/717; A61K31/733; A61P1/14;
A23L1/30; A23L1/09; A23L1/308; A61K31/702;
A61K31/715; A61K31/716; A61K31/733; A61P1/00; (IPC1-7): A23L1/00






- European: A23L1/09; A23L1/308; A61K31/715

Application number: WO1999EP05878 19990811**Priority number(s):** DE19981036339 19980811**Also published as:**

 WO0008948 (A3)
 DE19836339 (A1)
 US2007248649 (A1)
 US2008207559 (A1)
 PT1105002 (E)

more >>

Cited documents:

 EP0504055 (A1)
 US5776887 (A)
 EP0756828 (A1)
 WO9613271 (A1)
 WO9826787 (A1)

Abstract of WO 0008948 (A2)

The present invention relates to a mixture of carbohydrates which is intended for dietetic food products and for pharmaceutical products containing a plurality of carbohydrates. This mixture is characterised in that it contains or is composed of two essentially soluble carbohydrate constituents A and B which remain undigested in the gastric-intestinal tract and which can reach the large intestine without being resorbed. The carbohydrate constituent A contains at least one monosaccharide or at least one oligosaccharide (disaccharide to hexasaccharide) or a mixture of at least two of said saccharides, while the carbohydrate constituent B contains a polysaccharide (from an heptasaccharide) or a mixture of at least two polysaccharides. The constituent A is present in an amount of between 5 and 95 wt.% while the constituent B is present in an amount of between 95 and 5 wt.% relative to the sum of the A and B constituents (100 wt.%). At least 80 wt.% of the carbohydrates/saccharides in the A and B constituents have a prebiotic action. These carbohydrate mixtures have a nutritive action and also stimulate the health-enhancing micro-organisms which are present in the natural flora of the large intestine.

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | |
|--|-----------|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A23L 1/00 | A2 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/08948 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. Februar 2000 (24.02.00) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/05878 (22) Internationales Anmeldedatum: 11. August 1999 (11.08.99) (30) Prioritätsdaten: 198 36 339.7 11. August 1998 (11.08.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): N.V. NUTRICIA [NL/NL]; Eerste Stationsstraat 186, NL-2712 HM Zoetermeer (NL). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SAWATZKI, Günther [DE/DE]; Ricarda-Huch-Strasse 13, D-35516 Münzenberg (DE). STAHL, Bernd [DE/DE]; Pfingstweidstrasse 39, D-61381 Friedrichsdorf (DE). (74) Anwalt: KÖSTER, Hajo; Propindus, Jaeger und Köster, Pippinplatz 4a, D-82131 Gauting b. München (DE). | | (81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN, JP, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, US, VN, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i> |
| (54) Title: CARBOHYDRATES MIXTURE (54) Bezeichnung: KOHLENHYDRATMISCHUNGEN (57) Abstract <p>The present invention relates to a mixture of carbohydrates which is intended for dietetic food products and for pharmaceutical products containing a plurality of carbohydrates. This mixture is characterised in that it contains or is composed of two essentially soluble carbohydrate constituents A and B which remain undigested in the gastric-intestinal tract and which can reach the large intestine without being resorbed. The carbohydrate constituent A contains at least one monosaccharide or at least one oligosaccharide (disaccharide to hexasaccharide) or a mixture of at least two of said saccharides, while the carbohydrate constituent B contains a polysaccharide (from an heptasaccharide) or a mixture of at least two polysaccharides. The constituent A is present in an amount of between 5 and 95 wt.% while the constituent B is present in an amount of between 95 and 5 wt.% relative to the sum of the A and B constituents (100 wt.%). At least 80 wt.% of the carbohydrates/saccharides in the A and B constituents have a prebiotic action. These carbohydrate mixtures have a nutritive action and also stimulate the health-enhancing micro-organisms which are present in the natural flora of the large intestine.</p> (57) Zusammenfassung <p>Erfindungsgemäß wird eine Kohlenhydratmischung für diätetische Nahrungen und Pharmazeutika enthaltend mehrere Kohlenhydrate bereitgestellt. Diese Kohlenhydratmischung zeichnet sich dadurch aus, daß sie zwei unterschiedliche, im wesentlichen lösliche Kohlenhydratkomponenten A und B, die im Magen-Darm-Trakt unverdaut bleiben und nicht resorbiert bis zum Dickdarm gelangen, enthalten oder daraus bestehen, die Kohlenhydratkomponente A aus mindestens einem Monosaccharid oder aus mindestens einem Oligosaccharid (Disaccharid bis zu Hexasaccharid) oder aus einer Mischung aus zweien oder mehreren dieser Saccharide aufgebaut ist, die Kohlenhydratkomponente B aus einem Polysaccharid (ab Heptasaccharid) oder aus einer Mischung aus zwei oder mehreren Polysacchariden aufgebaut ist, die Kohlenhydratkomponente A = 5 bis 95 Gew.-% und die Kohlenhydratkomponente B = 5 bis 95 Gew.-% der Summe der Kohlenhydratkomponenten A + B (=100 Gew.-%) ausmachen, und mindestens 80 Gew.-% der Kohlenhydrate/Saccharide der Kohlenhydratkomponente A und B präbiotisch wirken. Die erfindungsgemäßen Kohlenhydratmischungen verfügen nicht nur über einen nutritiven Effekt, sondern stimulieren auch gesundheitsfördernde in der natürlichen Dickdarmflora vorhandene Mikroorganismen.</p> | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|--------------------------------------|----|--|----|-----------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidshan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauretanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estland | | | | | | |

Kohlenhydratmischungen

BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft Kohlenhydratmischungen für diätetische Nahrung-
gen und Pharmazeutika, diese Kohlenhydratmischungen enthaltende
5 diätetische und pharmazeutische Mittel sowie die Verwendung dieser
Kohlenhydratmischungen zur Förderung der humanen Dickdarmflora.

Kohlenhydrate stellen bekanntlich einen der wesentlichen Grundpfeiler
der Ernährung dar. Daher werden die unterschiedlichsten Kohlenhydrate
den verschiedensten Nahrungen und auch Pharmazeutika beigegeben.
10 Die Aufgabe der Kohlenhydrate ist daher primär nutritiver Art bzw. sie
fungieren als Ballaststoff.

Die Kohlenhydrate bestehen aus Monosacchariden bzw. setzen sich aus
diesen zusammen. Je nach Polymerisationsgrad werden die Kohlenhy-
drate als Oligosaccharide bzw. Polysaccharide oder Glycane bezeichnet.
15 Die Kohlenhydrate liegen dabei sowohl als freie Oligosaccharide als
auch in gebundener Form vor, beispielsweise in Glycoproteinen, Proteo-
glycanen und Glycolipiden.

Aufgrund der Variabilität der die Kohlenhydrate aufbauenden Monomere,
der Position der glycosidischen Bindung und der Anomerie der Kohlen-
hydrate und deren Konjugate stellen diese Kohlenhydrate und deren
20 Konjugate eine extrem heterogene und umfangreiche Substanzklasse
dar.

Kohlenhydrate haben nun die unterschiedlichsten biologischen Funktio-
nen. So beeinflussen sie beispielsweise die bakterielle Besiedlung des
Dickdarmes, die eine Voraussetzung für dessen normale Funktion ist.
25 Die Mikroflora des Dickdarmes greift auf sehr komplexe Weise in die in-
testinalen Funktionen ein. Dieser Einfluß wird vor allem durch die Fer-
mentierung von im Dünndarm nicht resorbierten Nahrungsbestandteilen

ausgeübt. Die Fermentierung schließt eine Vielzahl von Funktionen wie den weiteren Aufschluß dieser Nahrungsbestandteile, die Entgiftung von endogenen entstandenen Metaboliten, die Synthese von neuen Metaboliten mit zum Teil sehr spezifischer Wirkung, die Rückresorption von Gallensäuren und viele andere Prozesse ein. Die normale Mikroflora wirkt auch dadurch gesundheitsfördernd, daß sie das Wachstum anderer pathogener Mikroorganismen unterdrückt.

Bakterien, die Milchsäure als ihr wichtigstes Stoffwechselendprodukt erzeugen (sog. Milchsäurebakterien) spielen als wichtige Vertreter der normalen Mikroflora des Dickdarmes eine ganz wesentliche Rolle. Beispiele für die Gruppe sind Bakterien der Genera *Lactobacillus* und *Bifidobacterium*. Es werden darum schon seit längerer Zeit Bemühungen unternommen, durch diätetische Maßnahmen die Entwicklung einer milchsäurebakterien-dominanten Darmflora zu steuern. Dies ist besonders dann wichtig, wenn entweder durch entwicklungsbedingte Prozesse wie z.B. bei Neugeborenen oder durch krankhafte Zustände wie z.B. nach enteraler antibiotischer oder anderer medikamentöser Therapie oder während oder nach enteralen Infektionen eine normale Darmflora nicht oder nicht ausreichend vorhanden ist.

Kohlenhydrate werden nun zunehmend in Nahrungen, "Functional Food" und Pharmazeutika unter dem Aspekt einer biologischen Wirksamkeit eingesetzt. So ist es beispielsweise bekannt, daß einige Kohlenhydrate einen wachstumsfördernden Effekt auf verschiedene Spezies der Bifidobakterien als auch der Lactobacilli aufweisen. So haben beispielsweise Galacto-Oligosaccharide einen wachstumsfördernden Effekt auf *Lactobacillus casei*. Bisher wurden jedoch nur sehr spezielle, über eine bestimmte Eigenschaft verfügende Kohlenhydratspezies zur Förderung bestimmter biologischer Wirkungen eingesetzt.

So beschreibt beispielsweise die WO 98/26787 den Einsatz von beta-Glucan und von davon abgeleiteten Verbindungen zur Förderung der

Population von Milchsäure produzierenden Mikroorganismen im Gastrointestinaltrakt von Mensch und Tier. Auch können Mischungen Anwendung finden, die weitere präbiotische Substanzen enthalten, wobei letztere jedoch nicht genauer spezifiziert sind.

- 5 Ferner sind aus der WO 96/13271 Mischungen bekannt, die neben Immunglobulinen auch verschiedene Oligo- und Polysaccharide enthalten. Diese Mischungen werden als diätetisches Supplement eingesetzt, das bei oraler Verabreichung gegen verschiedene gastrointestinale Pathogene wirksam sein soll. Die eingesetzten Saccharide werden
10 dabei als lösliche diätetische Faser bezeichnet, wobei es sich um Inulin, Fructo-Oligosaccharide, Pectin, Guargummi und Mischungen davon handelt.

- Aus der EP 0 756 828 A1 sind ferner faserhaltige Nahrungsmittelzusammensetzungen beschrieben, die neben Oligosacchariden und/oder Stärke
15 lösliche, keine Stärke darstellenden Polysaccharide und unlösliche, keine Stärke darstellenden Polysaccharide enthalten.

- Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, verbesserte Kohlenhydratmischungen bereitzustellen, die diätetischen Nahrungen sowie Pharmazeutika einverleibt werden können und neben einem nutritiven Effekt
20 auch gesundheitsfördernde Mikroorganismen, die in der natürlichen Dickdarmflora vorhanden sind, stimulieren.

Gelöst wird diese Aufgabe durch Kohlenhydratmischungen gemäß der Lehre der Ansprüche.

- Die erfindungsgemäßen Kohlenhydratmischungen enthalten somit mindestens zwei unterschiedliche, im wesentlichen lösliche Kohlenhydratkomponenten A und B, die im Magen-Darm-Trakt unverdaut bleiben und nicht resorbiert bis zum Dickdarm gelangen. Die erfindungsgemäßen Kohlenhydratmischungen können auch ausschließlich aus diesen beiden Kohlenhydratkomponenten A und B bestehen.
25

Die Kohlenhydratkomponente A besteht dabei mindestens aus einem Monosaccharid oder aus mindestens einem Oligosaccharid. Als Oligosaccharide werden dabei solche mit 2 bis 7 Monosaccharideinheiten verstanden. Bei den Oligosacchariden handelt es sich somit um Di-, Tri-,
5 Tetra-, Penta- und Hexasaccharide. Die Kohlenhydratkomponente A kann auch aus einer Mischung aus zweien oder mehreren der genannten Saccharide aufgebaut sein. Sie kann somit nur aus einem Monosaccharid oder aus einer Mischung von zweien oder mehreren Monosacchariden oder aus einer Mischung aus einem Monosaccharid oder mehreren
10 Monosacchariden mit einem Oligosaccharid oder mehreren Oligosacchariden bestehen. Sie kann auch aus einer beliebig großen Anzahl verschiedener derartiger Monosaccharide und/oder Oligosaccharide bestehen.

Die Kohlenhydratkomponente B besteht aus mindestens einem Polysaccharid mit 7 oder mehr Monosaccharideinheiten. Als Polysaccharide
15 werden dabei solche ab Heptasaccharid (beispielsweise Hepta-, Okta-, Nona-, Decasaccharid usw.) verstanden. Auch die Kohlenhydratkomponente B kann aus nur einem derartigen Polysaccharid oder aus einer beliebig großen Anzahl von derartigen Polysacchariden bestehen.

20 Wenn daher nachstehend und auch in den Patentansprüchen von einer Kohlenhydratkomponente A bzw. B die Rede ist, dann kann es sich um alle diese verschiedenen Varianten handeln.

Die Kohlenhydratkomponente A macht dabei bis 95 Gew.-% der Summe der Kohlenhydratkomponente A und der Kohlenhydratkomponente B
25 (A+B=100 Gew.-%) aus. Die Kohlenhydratkomponente B macht 5 bis 95 Gew.-% der Summe aus der Kohlenhydratkomponente A und der Kohlenhydratkomponente B aus.

Mindestens 80 Gew.-% der Kohlenhydrate bzw. Saccharide der Summe der Kohlenhydratkomponente A und B wirken dabei präbiotisch. Vor-
30 zugsweise wirken mindestens 80 Gew.-% der zur Kohlenhydratkompo-

- nente A gehörigen Kohlenhydrate und auch mindestens 80 Gew.-% der zur Kohlenhydratkomponente B gehörenden präbiotisch. Anders ausgedrückt, vorzugsweise mindestens jeweils 80 Gew.-% der Kohlenhydrate bzw. der Saccharide der Kohlenhydratkomponenten A und B müssen
- 5 unverdaut (und daher nicht im Dünndarm resorbierbar) in den Dickdarm gelangen. Mit anderen Worten, diese Kohlenhydrate bzw. Saccharide der Kohlenhydratkomponenten A und B werden im Magen-Darm-Trakt weder im Magen noch im Dünndarm resorbiert und verdaut, sondern gelangen als solche in den Dickdarm.
- 10 Der Anteil der nicht präbiotisch wirkenden Kohlenhydrate bzw. Saccharide bei den Kohlenhydratkomponenten A und B beträgt somit maximal 20 Gew.-%. Bei diesen Kohlenhydraten bzw. Sacchariden handelt es sich um solche, die zwar löslich sind, jedoch unverdaut ausgeschieden werden können. Diese Kohlenhydrate können einen physikalischen Effekt
- 15 bewirken, indem Sie beispielsweise das Stuhlvolumen erhöhen oder aber eine Wasserbindung ausüben.

Als lösliche Kohlenhydrate im Sinne der Erfindung sind solche zu verstehen, die in Wasser in einer Konzentration von mindestens 1g/l bei Raumtemperatur eine homogene Lösung im physikalischen Sinne (z.B.

20 gemäß Römpps Chemie Lexikon) bilden.

Wie bereits dargelegt, können die erfindungsgemäßen Kohlenhydratmischungen ausschließlich aus den Kohlenhydratkomponenten A und B bestehen oder diese enthalten. Zur Bestimmung des Anteiles, welche die Kohlenhydratkomponenten A und B beispielsweise in einem diäteti-

25 schen oder pharmazeutischen Produkt ausmachen, geht man wie folgt vor:

In einer ersten Stufe werden alle löslichen Kohlenhydrate aus dem Produkt mit Wasser extrahiert. Fette und Proteine werden aus dem Extrakt entfernt.

In einer zweiten Stufe werden die löslichen Kohlenhydrate bzw. der Extrakt mit humanen Enzymen, beispielsweise humaner Amylase, humanem Pankreassekret oder Dünndarm-Bürstensaumpräparation, verdaut. Die dabei resultierenden nicht-verdauten Kohlenhydrate (mit Ausnahme
5 der in diesem in-vitro Experiment entstehenden, in-vivo-resorbierbaren Monosaccharide) machen die beiden Kohlenhydratkomponenten A und B aus und müssen zu 80 % präbiotisch wirken.

Unter einem präbiotisch wirkenden Kohlenhydrat wird erfindungsgemäß ein solches verstanden, das unverdaut (und daher nicht im Dünndarm
10 resorbierbar) in den Dickdarm gelangt und dort selektiv das Wachstum und/oder die Aktivität von einer oder einer begrenzten Zahl bakterieller Spezies im Darm begünstigt und daher die Gesundheit fördert. Diese präbiotische Wirkung derartiger Kohlenhydrate und deren genauere Wirkungsweise sind näher beschrieben in „G. R. Gibson & M. B. Roberfroid,
15 J. Nutr. 1995; 125: 1401 - 1412“, worauf hiermit ausdrücklich Bezug genommen und zum Offenbarungsgehalt der vorliegenden Unterlagen gemacht wird.

Erfindungsgemäße Kohlenhydratmischungen sind somit solche, bei denen die im oben beschriebenen Sinne löslichen und unverdauten Koh-
20 lenhydrate die hier näher beschriebenen Kriterien erfüllen und die Kohlenhydratkomponenten A und B ausmachen.

Neben diesen Kohlenhydratkomponenten A und B können noch andere Kohlenhydrate vorhanden sein. Dazu zählen 1.) die zwar löslichen, jedoch verdaubaren Kohlenhydrate, die gemäß der oben beschriebenen
25 zweiten Stufe verdaubar sind, und 2.) die unlöslichen Kohlenhydrate, die resorbierbar/verdaubar oder auch nicht resorbierbar/verdaubar sind.

Diese unter 1.) und 2.) aufgezählten Kohlenhydrate können an sich in beliebigen Mengen neben den Kohlenhydratkomponenten A und B vorliegen je nach dem gewünschten Endprodukt. Vorzugsweise machen die

unlöslichen Kohlenhydrate 0-10 Gew.-% der Kohlenhydratmischungen aus.

Die Kohlenhydratkomponente A kann beispielsweise aus einem oder mehreren der folgenden Kohlenhydraten bestehen: β -Galacto-
5 Oligosaccharide, α -Galacto-Oligosaccharide, Fructo-Oligosaccharide, Fuco-Oligosaccharide, Manno-Oligosaccharide, Xylo-Oligosaccharide, Sialyl-Oligosaccharide, N-Glycoprotein-Oligosaccharide, O-Glycoprotein-Oligosaccharide, Glycolipid-Oligosaccharide, Cello-Oligosaccharide, Chitosan-Oligosaccharide, Chitin-Oligosaccharide, Galacturono-
10 Oligosaccharide, Glucurono-Oligosaccharide, β -Glucan-Oligosaccharide, Arabinoxilo-Oligosaccharide, Arabinogalacto-Oligosaccharide, Xyloglucan-Oligosaccharide, Galactomanno-Oligosaccharide, Rhamno-Oligosaccharide.

Die Kohlenhydratkomponente B kann beispielsweise aus einem oder
15 mehreren der folgenden Kohlenhydraten bzw. Sacchariden aufgebaut sein:

Lösliche: Fructane, Galactane, Fucoidane, Arabinane, Xylane, Xanthane, β -Glucane, Galacturonane, N-Glycane, O-Glycane, Hyaluronsäuren, Chondroitine, Xyloglucane, Arabinogalactane, Alginate, Carageenane,
20 Galactomannans, Arabinoxylane, Glycolipid-Glycane, Glycoprotein-Glycane, Proteoglycane.

Durch die gezielte Kombination von Oligosacchariden und Polysacchariden und somit durch die gleichzeitige Anwesenheit der Kohlenhydratkomponente A und der Kohlenhydratkomponente B können die gesund-
25 heitsfördernden Mikroorganismen im Dickdarm wesentlich wirksamer gefördert werden als mit nur einer derartigen Kohlenhydratkomponente. So ist es durch die Verabreichung der erfindungsgemäßen Kombination möglich, eine normale Dickdarmflora sehr schnell wieder herzustellen, zu erhalten oder ein Abweichen der Darmflora in Belastungssituationen
30 präventiv zu vermeiden und somit die bakterielle Besiedlung des Dick-

darmes wirksamer zu beeinflussen als mit den bisher eingesetzten Kohlenhydraten.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform bestehen sowohl die Kohlenhydratkomponente A als auch die Kohlenhydratkomponente B zu mindestens 80 Gew.-% aus Kohlenhydraten, die bifidogen sind und/oder Milchsäurebakterien fördern. Durch eine derartige Kombination von über diese Eigenschaften verfügenden Oligosacchariden und Polysacchariden kann das Wachstum der Milchsäurebakterien überraschenderweise wesentlich stärker gefördert werden als dies mit Oligosacchariden oder Polysacchariden alleine der Fall ist. Dabei werden nicht nur Milchsäurebakterien, die auf natürliche Weise im Darm vorhanden sind, sondern auch solche in ihrem Wachstum gefördert, das sogar selektiv sein kann, die exogen zugeführt werden.

Neben dieser indirekten Wirkung über die Bakterien selbst und deren Stoffwechselprodukte wie kurzkettige Fettsäuren (Butyrat, Propionat etc.) und damit pH-Effekte und Stimulation von Colonozyten werden auch direkte physikalische Effekte wie Peristaltik, Wassergehalt, Stuhlvolumen, mechanische Wirkung auf die Darmmukosa durch die erfindungsgemäßen Kohlenhydratmischungen positiv beeinflusst.

Die erfindungsgemäßen Kohlenhydratmischungen verfügen somit nicht nur über einen nutritiven Effekt sondern auch über ein breites Wirkungsspektrum. Mit den erfindungsgemäßen Mischungen können neben den oben aufgeführten biologischen Wirkungen auch noch folgende erzielt werden: Stabilisierung einer natürlichen Mikroflora, Verhinderung der Adhäsion von pathogenen Substanzen/Organismen wie Toxinen, Viren, Bakterien, Pilzen, transformierten Zellen und Parasiten, Auflösung von Komplexen von Toxinen, Viren, Bakterien, Pilzen und anderen Pathogenen mit körpereigenen Zellen sowie deren Ausschleusung aus dem Körper und Beschleunigung der Wundheilung.

Damit eignen sich die erfindungsgemäßen Mischungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Symptomen/Erkrankungen, die im Zusammenhang mit einer gestörten Darmflora beispielsweise in Folge der Assoziation/Adhäsion der genannten Substanzen und Organismen an Epithelien oder andere körpereigene Zellen stehen.

Die Kohlenhydrate bzw. Saccharide der Kohlenhydratkomponenten A und B unterscheiden sich primär in ihrer Größe. Als besonders effektiv haben sich allerdings Mischungen herausgestellt, bei denen die Kohlenhydrate bzw. Saccharide der Kohlenhydratkomponente A einerseits und der Kohlenhydratkomponente B andererseits unterschiedlicher Struktur sind. Diese unterschiedliche Struktur kann beispielsweise die Monosaccharid-Zusammensetzung betreffen, wenn beispielsweise einerseits Fructane und andererseits Galactane Anwendung finden. Diese unterschiedliche Struktur kann auch die glycosidische Bindung betreffen (beispielsweise α -Galacto-Oligosaccharide versus β -Galacto-Oligosaccharide oder α -Glucane (Stärke) versus β -Glucane (Cellulose)). Sowohl die Monomer-Komposition als auch die Glycosidbindung können einen Einfluß auf das chemische Verhalten (beispielsweise Löslichkeit) und auf das physiologische Verhalten (beispielsweise Verdaubarkeit) haben.

Der Kern der erfindungsgemäßen Mischungen ist somit unter anderem darin zu sehen, daß unterschiedlich große Kohlenhydrate zur Anwendung kommen, die vorzugsweise noch mindestens zwei unterschiedlichen „Klassen“ angehören. Bei einer Verabreichung derartiger Mischungen kann ein synergistischer Effekt bezüglich der präbiotischen Wirkungen der einzelnen Substanzgruppen A und B auftreten.

Die Kohlenhydrate der Komponente A können dabei nicht nur einer Substanzklasse zugehörig sein, sondern auch aus mehreren aufgebaut sein (beispielsweise A: Galacto-Oligosaccharide plus Fuco-Oligosaccharide), während die Kohlenhydrate der Komponente B ebenfalls aus einer Sub-

stanzklasse und auch aus mehreren Substanzklassen stammen können (beispielsweise B:Inuline plus Xylane).

Nach einer weiterhin bevorzugten Ausführungsform machen die Kohlenhydratkomponente A 5 bis 60 Gew.-% und insbesondere ca. 90 Gew.-%
5 und die Kohlenhydratkomponente B 5 bis 40 Gew.-% und insbesondere ca. 10 Gew.-% der insgesamt vorhandenen Kohlenhydrate aus.

Insbesondere effektive Mischungen sind solche, bei denen mindestens 60 Gew.-% und insbesondere 80 bis 100 Gew.-% der Kohlenhydrate der Kohlenhydratkomponente A zur Gruppe der Galacto-Oligosaccharide
10 und mindestens 60 Gew.-% und insbesondere 80 bis 100 Gew.-% der Kohlenhydrate der Kohlenhydratkomponente B zur Gruppe der Fructo-Polysaccharide gehören. Galacto-Oligosaccharide setzen sich aus Galactoseresten in unterschiedlicher, besondere aber in β 1-4 und β 1-6 glycosidischer Bindung zusammen. Am reduzierenden Ende kann in β 1-4
15 glycosidischer Bindung eine Glucose vorliegen. Fructo-Polysaccharide, zu denen die Fructane, Inuline und Levane gehören, setzen sich aus Fructoseresten in β 2-1 und β -6 glycosidischer Bindung zusammen. Am reduzierenden Ende kann in β 2-1 glycosidischer Bindung eine Glucose vorliegen.

20 Wenn im Rahmen der vorliegenden Unterlagen von Bereichen die Rede ist, dann sind mit der Bereichsangabe zumindest alle ganzzahligen Zwischenwerte und auch alle von dem weiteren Bereich umfaßte engere Bereiche umfaßt und offenbart. Dies bedeutet somit sowohl für die Kohlenhydratkomponente A als auch für die Kohlenhydratkomponente B, die
25 beide 5 bis 95 Gew.-% ausmachen können, daß damit für beide Komponenten auch die dazwischenliegenden Werte wie 6, 7, 8, 9... 13, 14... 25, 26, 27... 30, 31, 32, 33... 38, 39, 40, 41... 47, 48, 49, 50, 51... 59, 60, 61, 62, 63... 72, 73, 74... 79, 80, 81, 82... 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93 und 94 Gew.-% umfaßt sind. Das Gleiche gilt für die Angabe, daß min-
30 destens 80 Gew.-% der Kohlenhydrate der Kohlenhydratkomponente A

und mindestens 80 Gew.-% der Kohlenhydrate der Kohlenhydratkomponente B präbiotisch wirken bzw. Milchsäurebakterien fördern und/oder bifidogen sind. Der Begriff "mindestens 80 Gew.-%" bezeichnet somit zumindest alle Einzelwerte zwischen 80 Gew.-% und 100 Gew.-% und
5 somit beispielsweise 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 und 100 Gew.-%. Die Kohlenhydratkomponenten A und B können somit auch ausschließlich aus derartigen Kohlenhydraten bestehen.

Das Mischungsverhältnis der Kohlenhydratkomponente A und der Kohlenhydratkomponente B beträgt dabei 5 bis 95 Gew.-% bzw. 95 bis 5 Gew.-% und insbesondere 95 bis 60 bzw. 5 bis 40 Gew.-%. Damit sind auch alle zumindest ganzzahligen engeren Bereiche offenbart. Somit kann das Gewichtsverhältnis Kohlenhydratkomponente A zu Kohlenhydratkomponente B beispielsweise 50:50, 51:49, 52:48, 53:47, 54:46,
10 55:45, 56:44, 57:43, 58:42, 59:41, 60:40, 61:39, 62:38, 63:37, 64:36, 65:35, 66:34, 67:33, 68:32, 69:31, 70:30, 71:29, 72:28, 73:27, 74:26, 75:25, 76:24, 77:23, 78:22, 79:21, 80:20, 81:19, 82:18, 83:17, 84:16, 85:15, 86:14, 87:13, 88:12, 89:11, 90:10, 91:9, 92:8, 93:7, 94:6 und 95:5 betragen.

20 Das Molekulargewicht der Polysaccharide kann dabei bis zu einige MDa betragen und auf partikuläre Kohlenhydrate ausgedehnt werden. Vorzugsweise werden jedoch Polysaccharidmoleküle mit bis zu maximal 100 Monosaccharidbausteinen eingesetzt.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Kohlenhydratmischungen kann
25 man bisher bekannte und insbesondere für die Herstellung von Nahrungsmitteln bzw. Nahrungsmittel eingesetzte Kohlenhydrate und Kohlenhydratmischungen einsetzen. Auch ist es möglich, bereits durch technische Modifikation veränderte Rohstoffe zur Anwendung zu bringen. Die Herstellung der erfindungsgemäßen Mischungen kann dabei durch einfaches
30 Mischen der entsprechend ausgewählten Kohlenhydrate bzw. Oli-

gosaccharide und Polysaccharide bzw. der Kohlenhydratmischungen hergestellt werden. Die Ausgangskomponenten müssen dabei derart miteinander vermischt werden, daß die erfindungsgemäßen Parameter bei den fertigen erfindungsgemäßen Mischungen eingehalten werden.

- 5 Als Rohstoffe können dabei Speicherkohlenhydrate (Fructane, Galacto-Oligosaccharide aus Leguminiosen, Fucoidan, alpha Glucane, Laminarin, Karragenan, Mannane, Glactomannane, Agar), Pflanzengummi, N-glycosidisch gebundene Kohlenhydrate der Glycoproteine, O-glycosidisch gebundene Kohlenhydrate der Glycoproteine, Glycane der
- 10 Glycolipide, enzymatisch hergestellte Kohlenhydrate (Galacto-Oligosaccharide, Gluco-Oligosaccharide, Xylo-Oligosaccharide), bakterielle Kohlenhydrate (wie Xanthane), sowie Oligosaccharide (Galacto-Oligosaccharide, Gluco-Oligosaccharide (aus α 1-2 und α 1-3 Glucoseresen, Xylo-Oligosaccharide), als auch Gerüstkohlenhydrate wie Cellulo-
- 15 sen, Hemizellulosen (Arabinane, Galactane), Pectine, Chitine eingesetzt werden. Die Substanzen sollten vorzugsweise food-grade sein (s. Complex Carbohydrates in foods, British Nutrition Foundation. Chapman & Hall, London 1990). Auch ist es möglich eine enzymatische Modifikation der Rohstoffe mit Hydrolasen (beispielsweise Glycosidasen, Transglyco-
- 20 sidasen und Lipasen), Transferasen, Isomerasen (beispielsweise Aldolasen und Ketolasen) Oxidoreduktasen (beispielsweise Oxidasen) und Reduktasen (beispielsweise Glucosedehydrogenasen, Lyasen (beispielsweise Polysaccharidlyase) und Ligasen der Rohstoffe und Produkte durchzuführen. Ferner ist es möglich, eine technische Modifikation der
- 25 Rohstoffe und Produkte vorzunehmen, nämlich durch Druck (beispielsweise Extrusion) Temperatur (beispielsweise Karamelisierung), organische Synthesen, organische Modifizierung (beispielsweise Carboxymethylierung und Peracetylierung) saure und/oder basische Hydrolyse und Fraktionierung (beispielsweise nach Größe und/oder physikochemischen
- 30 Parametern wie Ladung und Hydrophobizität).

Die erfindungsgemäßen Kohlenhydratmischungen setzen sich dabei im wesentlichen aus den nachstehend aufgeführten Monosacchariden und den daraus aufgebauten Oligosacchariden sowie Polysacchariden zusammen: D-Glucose, D-Fructose, D-Galactose, D-Mannose, L-Fucose,
5 D-N-Acetylglucosamin, D-N-Acetylgalactosamin, D-Xylose, L-Rhamnose, D-Arabinose, D-Allose, D-Talose, L-Idose, D-Ribose, sowie Monosaccharide mit Carboxylgruppen wie D-Galacturonsäure, D-Glucuronsäure, D-Mannuronsäure und/oder deren methylierte Formen, sowie N-Acetylneuraminsäure, N-Glycolylneuraminsäure und/oder deren O-
10 acetylierte Formen.

Diese Monomere und die darauf aufgebauten höheren Einheiten können außerdem durch $-\text{OSO}_3\text{H}$ - und/oder $-\text{OPO}_3\text{H}$ -Gruppen modifiziert sein.

Gegenstand der Erfindung sind auch die erfindungsgemäßen Kohlenhydratmischungen enthaltende, diätetische und pharmazeutische Mittel
15 und die Verwendung der oben beschriebenen Kohlenhydratmischungen zur Förderung der humanen Dickdarmflora. Dieser Begriff "Förderung" stellt einen Sammelbegriff für die oben aufgeführten biologischen Wirksamkeiten dar. Dazu zählt insbesondere die Förderung des Milchsäurebakterienwachstums.

20 Die erfindungsgemäßen Mischungen können in folgenden Produkten vorhanden sein:

Frühgeborenen-Nahrung, Reifgeborenen-Nahrung, Kinder-Nahrung, Humanmilch Fortifier, klinische Nahrung (im allgemeinen kann die erfindungsgemäße Mischung in diesen Nahrungen einen Teil oder komplett
25 andere Komponenten ersetzen z.B. Lactose, Maltodextrin oder Stärke bzw. der Nahrung zugesetzt werden), Pharmazeutika, Diätetisches Supplement (als Sachet in Getränke).

Nachstehend sind verschiedene bevorzugte Ausführungsformen darstellende Kohlenhydratmischungen beschrieben. Die Angaben beziehen

sich dabei auf Gew.-% sofern nichts anderes angegeben ist. In den Beispielen ist dabei aufgeführt, zu welchen Kohlenhydratkomponenten A oder B die eingesetzten Kohlenhydrate gehören. Die Kohlenhydratkomponente A wird dabei lediglich mit A und die Kohlenhydratkomponente B

5 lediglich mit B bezeichnet.

Beispiel 1

Zusammensetzung

90 % A = Galacto-Oligosaccharide

Transgalacto-Oligosaccharide, z.B. Elixor[®] (Fa. Borculo, enzymatisch
5 aus Lactose mittels β -Galactosidase)

10 % B = Inulin

Inulin, z.B. Raftiline[®] HP (Fa. Orafiti Extraktion aus Zichorien, physikalische Abtrennung der niedermolekularen Oligosaccharide)

Zur Herstellung der Transgalacto-Oligosaccharide (Elixor[®]) wird Lactose
10 mit β -Galactosidase behandelt. Dabei wird die Lactose katalytisch in Galacto-Oligosaccharide überführt, wobei eine Vielzahl in ihrer Kettenlänge variierender Galacto-Oligosaccharide gebildet werden. Primär werden dabei Disaccharide und Trisaccharide mit 3 bzw. 2 Galactoseeinheiten erhalten.

15 Beispiel 2

Zusammensetzung

60 % A = Galacto-Oligosaccharide

Transgalacto-Oligosaccharide (enzymatisch aus Lactose mittels β -Galactosidase)

20 40 % B = Inulin

Inulin, z.B. Raftiline[®] HP (Extraktion aus Zichorien, physikalische Abtrennung der niedermolekularen Oligosaccharide)

Beispiel 3

Zusammensetzung

25 90 % A = Galacturonsäure-Oligosaccharide
enzymatisch aus Pektin

10 % B = Xylose-Polysaccharide
enzymatisch aus Xylan (pflanzliche Hemicellulose)

Beispiel 4

Zusammensetzung

- 5 90 % A = Fructo-Oligosaccharide
enzymatisch aus Inulin mittels endo-Inulinase

10 % B = Cellulose-Polysaccharide
enzymatisch aus Cellulose mittels Cellulase

Beispiel 5

- 10 Zusammensetzung
90 % A = Galacto-Oligosaccharide

10 % B = Arabinane
enzymatisch aus pflanzlicher Hemicellulose

Beispiel 6

- 15 Zusammensetzung
55 % A = Galacto-Oligosaccharide

45 % B = Fructo-Polysaccharide

Beispiel 7

Zusammensetzung

- 20 85 % A = Galacturonsäure-Oligosaccharide

15 % B = Fructo-Polysaccharide

Beispiel 8

Zusammensetzung

90 % A = Gluco-Oligosaccharide
enzymatisch mittels Glucosyltransferase

10 % B = Fructo-Polysaccharide

5 Beispiel 9

Zusammensetzung

90 % A = Fuco-Oligosaccharide
enzymatisch aus Algen-Fucoidan

10 % B = Fructo-Polysaccharide

10 Beispiel 10

Zusammensetzung

90 % A = Galacto-Oligosaccharide

10 % B = Fuco-Polysaccharide
enzymatisch aus Algen-Fucoidan

15 Beispiel 11

Zusammensetzung

55 % A = Galacto-Oligosaccharide
 α -Galacto-Oligosaccharide aus Soja

45 % B = Fructo-Polysaccharide (Inulin)

20 Beispiel 12

Zusammensetzung

80 % A = Transgalacto-Oligosaccharide

10 % A = Galacturonsäure-Oligosaccharide

10 % B = Inulin

PATENTANSPRÜCHE

1. Kohlenhydratmischungen für diätetische Nahrungen und Pharmazeutika enthaltend mehrere Kohlenhydrate
dadurch gekennzeichnet,
 - 5 daß sie zwei unterschiedliche, im wesentlichen lösliche Kohlenhydratkomponenten A und B, die im Magen-Darm-Trakt unverdaut bleiben und nicht resorbiert bis zum Dickdarm gelangen, enthalten oder daraus bestehen,
die Kohlenhydratkomponente A aus mindestens einem Monosaccharid oder aus mindestens einem Oligosaccharid (Disaccharid bis zu Hexasaccharid) oder aus einer Mischung aus zweien oder mehreren dieser Saccharide aufgebaut ist,
10 die Kohlenhydratkomponente B aus einem Polysaccharid (ab Hepatasaccharid) oder aus einer Mischung aus zwei oder mehreren Polysacchariden aufgebaut ist,
15 die Kohlenhydratkomponente A = 5 bis 95 Gew.-% und die Kohlenhydratkomponente B = 5 bis 95 Gew.-% der Summe der Kohlenhydratkomponenten A + B (= 100 Gew.-%) ausmachen, und
mindestens 80 Gew.-% der Kohlenhydrate/Saccharide der Kohlenhydratkomponente A und B präbiotisch wirken.
20
2. Kohlenhydratmischungen nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Kohlenhydrate/Saccharide, welche die Kohlenhydratkomponente A ausmachen, eine andere Struktur besitzen als die Kohlenhydrate/Saccharide, welche die Kohlenhydratkomponente B ausmachen.
25
3. Kohlenhydratmischungen nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß mindestens 80 Gew.-% der Kohlenhydrate/ Saccharide der

Kohlenhydratkomponente A und B Milchsäurebakterien fördern und/oder bifidogen sind.

4. Kohlenhydratmischungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet,
5 daß der Gewichtsanteil der Kohlenhydratkomponente A größer ist
als der Gewichtsanteil der Kohlenhydratkomponente B
5. Kohlenhydratmischungen nach Anspruch 4,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Kohlenhydratkomponente A 95 bis 60 Gew.-% und die
10 Kohlenhydratkomponente B 5 bis 40 Gew.-% ausmachen, wobei A +
B = 100 Gew.-%.
6. Kohlenhydratmischungen nach Anspruch 5,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Kohlenhydratkomponente A ca. 90 Gew.-% und die Kohlen-
15 hydratkomponente B ca. 10 Gew.-% ausmachen.
7. Kohlenhydratmischungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Kohlenhydrate/Saccharide der Kohlenhydratkomponenten A
20 und B keine Glucoseeinheiten in α 1-4 und/oder in α 1-6-Bindung
aufweisen.
8. Kohlenhydratmischungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
25 daß die Kohlenhydrate/Saccharide der Kohlenhydratkomponente B
aus maximal bis zu 100 Monosaccharideinheiten aufgebaut sind.
9. Kohlenhydratmischungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,

daß mindestens 60 Gew.-% und insbesondere 80 bis 100 Gew.-%
der Kohlenhydrate/Saccharide der Kohlenhydratkomponente A zur
Gruppe der Galactooligosaccharide und mindestens 60 Gew.-% und
insbesondere 80 bis 100 Gew.-% der Kohlenhydrate/Saccharide der
5 Kohlenhydratkomponente B zur Gruppe der Fructopolysaccharide
gehören.

10. Kohlenhydratmischungen nach einem der vorhergehenden Ansprü-
che,
dadurch gekennzeichnet,
10 daß sie neben den Kohlenhydraten/Sacchariden der Kohlenhydrat-
komponenten A und B ein unlösliches Kohlenhydrat oder ein lösli-
ches und verdaubares Kohlenhydrat oder eine Mischung aus einem
oder mehreren dieser Kohlenhydrate enthalten
11. Diätetisches oder pharmazeutisches Mittel enthaltend eine Kohlen-
15 hydratmischung nach einem der vorhergehenden Ansprüche
12. Verwendung der Kohlenhydratmischungen nach einem der vorher-
gehenden Ansprüche 1 bis 10 zur Förderung der humanen Dick-
darmflora, zur Förderung des Milchsäurebakterienwachstums, in
Babynahrung oder zur Herstellung von Babynahrung.